

**FORMULASI DAN EVALUASI GEL *SOLID LIPID NANOPARTIKEL (SLN)*  
ADAPALEN DENGAN LIPID PADAT (*GLYCERYL PALMITOSTEARATE, PEG-8  
BEESWAX*) DAN SURFAKTAN (*LAURYL GLUCOSIDE, PEG-40 HYDROGENATED  
CASTOR OIL*)**

**Laporan Tugas Akhir**

**Dinda Kurnia Azzahra  
11171131**



**Universitas Bhakti Kencana  
Fakultas Farmasi  
Program Strata I Farmasi  
Bandung  
2021**

**ABSTRAK****FORMULASI DAN EVALUASI GEL *SOLID LIPID NANOPARTIKEL (SLN)* ADAPALEN DENGAN LIPID PADAT (*GLYCERYL PALMITOSTEARATE, PEG-8 BEESWAX*) DAN SURFAKTAN (*LAURYL GLUCOSIDE, PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL*)**

**Oleh :**  
**Dinda Kurnia Azzahra**  
**11171131**

Jerawat merupakan salah satu penyakit peradangan kulit pada folikel pilosebacea. Adapalen digunakan sebagai lini pertama pengobatan jerawat. Namun, penggunaan Adapalen secara langsung pada kulit menyebabkan efek samping karena karakteristiknya. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) merupakan nanopartikel generasi pertama sebagai sistem penghantaran obat berbasis lipid yang dapat mengurangi efek samping Adapalen serta meningkatkan efisiensi penghantaran obat. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan dan mengevaluasi gel SLN Adapalen menggunakan lipid padat Precirol®ATO5, Apifil®CG dan surfaktan Plantacare®, Cremophore RH40® dengan berbagai konsentrasi. SLN Adapalen dibuat dengan metode homogenisasi panas dan ultrasonikasi dan gel SLN Adapalen dibuat menggunakan *magnetic stirrer*. SLN Adapalen yang dibentuk dari lipid padat dengan konsentrasi 2,5%, 3%, 3,5%, 4,5% dan 5% menunjukkan kestabilan dengan ukuran partikel <300 nm, PDI <0,5, ZP > -20 mV serta efisiensi penjerapan >90%. Gel SLN Adapalen menunjukkan kestabilan yang baik dalam penyimpanan 60 hari dengan pH 6,00–6,69, viskositas 6600–49133 serta kadar gel SLN Adapalen 95%. Berbagai variasi konsentrasi lipid padat dan surfaktan dapat diformulasikan menjadi SLN Adapalen yaitu ACA, APA, PCA dan PPA dengan konsentrasi optimum lipid padat 4,5% dan surfaktan 2%.

**Kata Kunci :** SLN (*Solid Lipid Nanopartikel*) Adapalen, *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5), PEG-*Beeswax* (Apifil® CG), G

**ABSTRACT****FORMULATION AND EVALUATION OF ADAPALENE LOADED SOLID LIPID NANOPARTICLES (SLN) GEL USING SOLID LIPIDS (GLYCERYL PALMITOSTEARATE, PEG-8 BEESWAX) AND SURFACTANTS (LAURYL GLUCOSIDE, PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL)**

**Author :**  
**Dinda Kurnia Azzahra**  
**11171131**

*Acne is one of the inflammatory skin diseases in the pilosebaceous follicles. Adapalene is the first line for acne treatment. However, the use of Adapalene directly on the skin causes side effects because of its characteristics. SLN (Solid Lipid Nanopartikel) is the first generation of nanoparticles as a lipid-based that can reduce Adapalene side effects and improve drug delivery efficiency. This study aims to formulate and evaluate Adapalene gel-SLN using solid lipids Precirol®ATO5, Apifil®CG, and surfactants Plantacare®, Cremophore RH40® with various concentrations. Adapalene SLN was made by heat homogenization and ultrasonication methods and using a magnetic stirrer for Adapalene gel-SLN. Adapalene SLN formed from solid lipids with a concentration of 2,5%, 3%, 3,5%, 4,5% and 5% had a particle size <300 nm with a PDI 0,15–0,51, ZP > -20 Mv and efficiency entrapment >90%. Adapalene gel-SLN were stored for 60 days showed good stability with pH 6,00 ± 0,01–6,69 ± 0,01, viscosity 6600–49133 and/ determination of Adapalene gel-SLN 50-65%. Various concentrations of solid lipid and surfactant can be formulated into Adapalene SLN which is ACA, APA, PCA, and PPA with optimum concentration of solid lipid 4,5% and surfactant 2%.*

**Keywords :** Adapalene SLN (Solid Lipid Nanopartikel), Glyceryl Palmitostearate (Precirol® ATO5), PEG-8 Beeswax (Apifil® CG), Gel

**LEMBAR PENGESAHAN**

**FORMULASI DAN EVALUASI GEL *SOLID LIPID NANOPARTIKEL (SLN)*  
ADAPALEN DENGAN LIPID PADAT (*GLYCERYL PALMITOSTEARATE, PEG-8  
BEESWAX*) DAN SURFAKTAN (*LAURYL GLUCOSIDE, PEG-40 HYDROGENATED  
CASTOR OIL*)**

**Laporan Tugas Akhir**

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

**Dinda Kurnia Azzahra**

**11171131**

Bandung, 16 Agustus 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(apt. Garnadi Jafar, M.Si)

NIDN. 0420058004



(apt. Dadih Supriadi, M.Si)

NIDN. 20103027

*Skripsi ini adalah persembahan kecil saya untuk kedua orangtua saya yang telah mengisi dunia saya dengan begitu banyak kebahagiaan yang mana seumur hidup tidak dapat tergantikan dengan apapun.*

## KATA PENGANTAR



*Assalamu'alaikum Wr. Wb*

*Alhamdulillahirobbil'alamin*, rasa syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan karunia yang telah diberikan kepada hambanya, Tuhan semesta alam, Maha Adil dan Maha Bijaksana. Shalawat serta salam juga penulis haturkan kepada Nabi Besar Muhammad SAW. Begitu pula salam sejahtera semoga selalu tercurah untuk keluarganya, para sahabat dan ummatnya yang mengikuti ajaran dan petunjuknya sampai datang hari kiamat. Alhamdulillah atas hidayah inayah, serta karunia-Nya, sehingga Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“FORMULASI DAN EVALUASI GEL SOLID LIPID NANOPARTIKEL (SLN) ADAPALEN MENGGUNAKAN LIPID PADAT (GLYCERYL PALMITOSTEARATE, PEG-8 BEESWAX) DAN SURFAKTAN (LAURYL GLUCOSIDE, PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL)”**.

Skripsi ini merupakan perwujudan dari seluruh ilmu pengetahuan yang telah Penulis dapatkan serta merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu guna perbaikan dan penulisan skripsi ini, Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak sebagai bahan Penulis untuk menghasilkan karya ilmiah yang lebih baik lagi di masa yang akan datang. Pada kesempatan ini Penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan morildan materil kepada Penulis selama menyusun skripsi ini. Pertama-tama Penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada semua pihak yang tulus dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat Bapak apt. Garnadi Jafar, M.Si selaku Pembimbing Utama dan Bapak apt. Dadih Supriadi, M.Si selaku Pembimbing Serta, yang telah sabar meluangkan waktu, tenaga, perhatiannya untuk memberikan bimbingan dan telah menyumbangkan pikiran, petunjuk dan saran-saran yang sangat berarti bagi Penulis dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini. Serta tidak lupa dengan ketulusan dan keikhlasan Penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang tak terhingga kepada :

1. Ayahanda tercinta Kurniawan Jumani, S.H., M.Kn dan Ibunda tercinta Rohani, A.Ma yang telah mendidik dan membesarkan Penulis dengan kasih dan sayang serta memberikan semangat untuk Penulis agar dapat tetap tegar dan sabar dalam menghadapi hidup dan menyelesaikan skripsi ini
2. Adikku tersayang Dindi Kurnia Maharani yang telah bersedia menemani, mendengarkan curhatan dan memberikan nasihat yang sangat berguna untuk Penulis
3. Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung yang tidak dapat Penulis sebutkan satu persatu atas ilmu pengetahuan yang sudah diberikan
4. Seluruh Staff Akademik Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana yang banyak membantu di bidang akademik dan kemahasiswaan
5. Sahabat-sahabat Tim Penelitian *Nanotechnology Group*, Deuis Julia Legiani, Dewi Cahyati, Wulan Yolanda, Rauzatul Azwa, Yona Vista Viana, Rauzatul Azwa dan Andang Sugiharto
6. Kucing-kucingku tercinta Kinderjoy, Mikey dan Miko yang selalu setia menemani Penulis hingga larut malam dalam menyelesaikan skripsi ini
7. Keluargaku yang berada di Bangka Belitung, terutama Nenek tercinta yang selalu memberikan do'a dan dukungan selama proses penyusunan skripsi ini
8. Sahabat-sahabat seperjuangan Ardelia Novellita, Intan Listiyowati, Mira Meylinda dan Dita Febriyanti yang selalu berbagi keluh kesah, kalian terbaik
9. Sahabat-sahabat yang berada di Bangka Belitung dan Bandung yang selalu memberikan dukungan
10. Teman-teman S1 Angkatan 2017, terimakasih untuk dukungan serta doanya selama proses pembelajaran di Universitas Bhakti Kencana
11. Seluruh pihak yang membantu Penulis dalam penyelesaian penelitian skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu
12. *Last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me, I wanna thank me for the sleepless night, sacrifices and never dying efforts doing all this hard work, I wanna thank me for never quitting, for just being me at all times.*

Akhir kata, semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan karunia-Nya untuk membalas kebaikan semua pihak. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan dan ketidaksempurnaan, baik dari teknik penulisan maupun materipembahasannya, dikarenakan keterbatasan sebagai manusia. Penulis sangat berharap semoda setitik dan seberkas

tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi seluruh pihak terutama bagi lingkungan Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Bandung, 17 Juli 2021

Penulis

Dinda Kurnia Azzahra



## DAFTAR ISI

<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG.....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
I.1 Latar Belakang .....	1
I.2 Rumusan masalah .....	4
I.3 Tujuan penelitian.....	4
I.4 Hipotesis penelitian .....	5
I.5 Tempat dan Waktu Penelitian.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
II.1 Kulit .....	6
II.2 Jerawat.....	7
<b>II.2.1 Definisi Jerawat.....</b>	<b>7</b>
<b>II.2.2 Klasifikasi Jerawat.....</b>	<b>7</b>
<b>II.2.3 Patofisiologi Jerawat .....</b>	<b>8</b>
II.3 Sistem Penghantaran Obat dalam Kulit .....	10
II.4 Nanoteknologi .....	10
II.5 <i>Solid Lipid Nanoparticle (SLN)</i> .....	11
<b>II.5.1 Formula Umum SLN .....</b>	<b>13</b>
<b>II.5.2 Metode Pembuatan SLN.....</b>	<b>14</b>
II.6 <b>Karakterisasi SLN.....</b>	<b>16</b>
II.7 <b>Gel.....</b>	<b>19</b>
II.8 Adapalen.....	20
II.9 Precirol® ATO5 ( <i>Glyceryl Palmitostearate</i> ) .....	21
II.10 Apifil® CG ( <i>PEG-8 Beeswax</i> ).....	21
II.11 Plantacare® ( <i>Lauryl Glucoside</i> ) .....	22
II.12 Cremophore RH 40® ( <i>PEG-40 Hydrogenated Castor Oil</i> ) .....	23
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>24</b>
<b>BAB IV PROSEDUR PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
IV.1 Penyiapan Alat dan Bahan.....	26
IV.2 Uji Kelarutan.....	26
<b>IV.2.1 Uji Kelarutan Lipid .....</b>	<b>26</b>

<b>IV.2.2 Uji Kelarutan Surfaktan</b> .....	26
IV.3 Formulasi dan Pembuatan SLN Adapalen.....	26
IV.4 Karakterisasi SLN Adapalen.....	28
<b>IV.4.1 Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Zeta Potensial</b> .....	28
<b>IV.4.2 Efficiency Entrapment (EE)</b> .....	29
IV.5 Formulasi dan Pembuatan Gel SLN Adapalen .....	29
IV.6 Evaluasi Gel SLN Adapalen.....	30
<b>IV.6.1 Uji pH</b> .....	30
<b>IV.6.2 Uji Viskositas</b> .....	30
<b>IV.6.3 Penetapan Kadar</b> .....	31
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>32</b>
V.1 Penyiapan Alat dan Bahan .....	32
V.2 Uji Kelarutan .....	33
<b>V.2.1 Uji Kelarutan Lipid</b> .....	33
V.2.2 Uji Kelarutan Surfaktan.....	35
V.3 Formulasi dan Pembuatan SLN Adapalen .....	36
V.4 Karakterisasi SLN Adapalen.....	38
V.4.1 Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial .....	38
V.4.2 Efisiensi Penjerapan (EE) .....	47
V.5 Formulasi dan Pembuatan Gel SLN Adapalen.....	50
V.6 Evaluasi Gel SLN Adapalen.....	51
V.6.1 Uji pH .....	51
V.6.2 Uji Viskositas.....	53
V.6.3 Penetapan Kadar Gel.....	56
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>57</b>
VI.1 Kesimpulan .....	57
VI.2 Saran.....	57
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>58</b>

**DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI**

Gambar 2.1 Struktur kulit.....	6
Gambar 2.2 Struktur stratum korneum.....	7
Gambar 2.3 Tipe-tipe jerawat .....	8
Gambar 2.4 Pembentukan Jerawat.....	9
Gambar 2.5 Jalur permease obat di kulit (stratum korneum) rute tambahan, (b) rute transelular, dan (c) rute ekstraseluler berliku. Rute transelular dan inerseluler merupakan jalur transepidermal .....	10
Gambar 2.6 Struktur Kristal SLN .....	12
Gambar 2.7 Tipe-tipe SLN (A) Drug-Enriched Shell Model, (B) Drug-Enriched Core Model, (C) Homogeneous Matrix Model.....	13
Gambar 2.8 : Electric double layer mengelilingi nanopartikel.....	17
Gambar 2.9 Struktur Kimia Adapalen .....	20
Gambar 2.10 Struktur kimia Precirol® ATO5 .....	21
Gambar 2.11 Struktur kimia PEG-8 <i>Beeswax</i> (Apifil® CG) .....	22
Gambar 2.12 : Struktur kimia Cremophore RH 40®.....	23
Gambar 5.1 Hasil Pembuatan SLN Adapalen .....	38
Gambar 5.2 Pemeriksaan SLN Adapalen dibawah cahaya .....	38
Gambar 5.3 Diagram Ukuran Partikel SLN – ACA .....	39
Gambar 5.4 Diagram Ukuran Partikel SLN – APA.....	39
Gambar 5.5 Diagram Ukuran Partikel SLN – PCA.....	40
Gambar 5.6 Diagram Ukuran Partikel SLN – PPA .....	40
Gambar 5.7 Diagram PDI SLN – ACA.....	42
Gambar 5.8 Diagram PDI SLN – APA .....	42
Gambar 5.9 Diagram PDI SLN – PCA .....	43
Gambar 5.10 Diagram PDI SLN – PPA.....	43
Gambar 5.11 Diagram Zeta Potensial SLN – ACA.....	44
Gambar 5.12 Diagram Zeta Potensial SLN – APA .....	45
Gambar 5.13 Diagram Zeta Potensial SLN – PCA.....	45
Gambar 5.14 Diagram Zeta Potensial SLN – PPA .....	45
Gambar 5.15 Diagram Efisiensi Penjerapan SLN – ACA Hari ke-2.....	48
Gambar 5.16 Diagram Efisiensi Penjerapan SLN – APA Hari ke-2 .....	48
Gambar 5.17 Diagram Efisiensi Penjerapan SLN – PCA Hari ke-2.....	49
Gambar 5.18 Diagram Efisiensi Penjerapan SLN – PPA Hari ke-2.....	49
Gambar 5.19 Diagram Efisiensi Penjerapan SLN Hari ke-60.....	49
Gambar 5.20 Diagram Pengukuran pH Gel SLN – ACA .....	51
Gambar 5.21 Diagram Pengukuran pH Gel SLN – APA.....	52

Gambar 5.22 Diagram Pengukuran pH Gel SLN – PCA.....	52
Gambar 5.23 Diagram Pengukuran pH Gel SLN – PPA .....	52
Gambar 5.24 Diagram Pengukuran Viskositas Gel SLN – ACA.....	54
Gambar 5.25 Diagram Pengukuran Viskositas Gel SLN – APA .....	54
Gambar 5.26 Diagram Pengukuran Viskositas Gel SLN – PCA .....	55
Gambar 5.27 Diagram Pengukuran Viskositas Gel SLN – PPA.....	55

**DAFTAR TABEL**

Tabel IV.3 Rancangan Formula SLN dengan Adapalen .....	27
Tabel IV.4 Formulasi SLN - ACA.....	27
Tabel IV.5 Formulasi SLN - APA .....	28
Tabel IV.6 Formulasi SLN - PCA .....	28
Tabel IV.7 Formulasi SLN - PPA.....	28
Tabel IV.8 Formula Umum Gel SLN Adapalen .....	29
Tabel IV.5 Formulasi Gel SLN Adapalen .....	30
Tabel V.1 Pemeriksaan Kualitatif Adapalen .....	32
Tabel V.2 Pemeriksaan Kualitatif Lipid Padat .....	33
Tabel V.3 Pemeriksaan Kualitatif Surfaktan .....	33
Tabel V.4 Penentuan Daya Larut Lipid Padat .....	34
Tabel V.5 Penentuan Daya Larut Surfaktan.....	35
Tabel V.6 Uji <i>One Way</i> ANOVA Data Ukuran Partikel.....	41
Tabel V.7 Uji <i>One Way</i> ANOVA Data PDI.....	44
Tabel V.8 Uji <i>One Way</i> ANOVA Data Zeta Potensial .....	46
Tabel V.9 Uji <i>One Way</i> ANOVA pH Gel Blanko dan Gel SLN Adapalen .....	53
Tabel V.10 Uji <i>One Way</i> ANOVA pH Gel SLN Blanko dan GelSLN Adapalen .....	53
Tabel V.11 Uji <i>One Way</i> ANOVA Viskositas Gel Blanko dan GelSLN Adapalen .....	56
Tabel V.12 Uji <i>One Way</i> ANOVA Viskositas Gel SLN Blanko dan GelSLN Adapalen .....	56

**DAFTAR LAMPIRAN**

<u>Lampiran 1 Surat Pernyataan Bebas Plagiasi</u> .....	66
<u>Lampiran 2 Surat Pernyataan untuk dipublikasikan di Media Online</u> .....	67
<u>Lampiran 3 Certificate of Analysis Adapalen</u> .....	68
<u>Lampiran 4 Certificate of Analysis Precirol® ATO5</u> .....	69
<u>Lampiran 5 Certificate of Analysis Apifil CG(r)</u> .....	70
<u>Lampiran 6 Kurva Kalibrasi Adapalen</u> .....	71
<u>Lampiran 7 Uji Kelarutan</u> .....	73
<u>Lampiran 8 Karakterisasi Ukuran Partikel, PDI dan Zeta Potensial</u> .....	77
<u>Lampiran 9 Efisiensi Penjerapan</u> .....	80
<u>Lampiran 10 Evaluasi Gel SLN Adapalen</u> .....	100
<u>Lampiran 11 Data SPSS One Way ANOVA Karakterisasi</u> .....	108
<u>Lampiran 12 Data SPSS One Way ANOVA pH</u> .....	111
<u>Lampiran 13 Data SPSS One Way ANOVA Viskositas</u> .....	114
<u>Lampiran 14 Dokumentasi Penelitian</u> .....	117
<u>Lampiran 15 Persentase Hasil Turnitin</u> .....	120
<u>Lampiran 16 Persetujuan menggunakan Tanda Tangan Elektronik Dosen Pembimbing</u> .....	121
<u>Lampiran 17 Kartu Bimbingan Dosen Pembimbing</u> .....	117

**DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG**

SINGKATAN	NAMA
SLN	<i>Solid Lipid Nanoparticle</i>
ADA	<i>Adapalen</i>
ACA	Apifil® CG-Cremophore RH 40®-Adapalen
APA	Apifil® CG-Plantacare®-Adapalen
PCA	Precirol® ATO5-Cremophore RH 40®-Adapalen
PPA	Precirol® ATO5-Plantacare®-Adapalen
EE	<i>Efficiency Entrapment</i>
PDI	<i>Polidispersity Index</i>
ZP	<i>Zeta Potensial</i>
CoA	<i>Certificate of Analysis</i>
pH	<i>Power of Hydrogen</i>
HOPE	<i>Handbook of Pharmaceutical Excipient</i>
UV-Vis	<i>UltraViolet-Visible</i>
LDS	<i>Light Dynamic Scattering</i>

## BAB I PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Jerawat merupakan salah satu penyakit peradangan pada kulit dengan gambaran klinis yaitu terdapat polimorfik kelainan pada kulit yaitu berupa adanya pembentukan komedo, papul, pustule, nodul dan jaringan parut (Garg, 2016). Jerawat timbul karena banyak faktor pencetus diantaranya produksi kelenjar sebaceous yang meningkat, hiperkornifikasi duktus sebaceous, kolonisasi bakteri *Propionibacterium acnes*, hiperproliferasi sel keratosit, hormon androgen yang memicu peningkatan produksi sebum, genetik, rambut berminyak, stres, kosmetik, dan obat-obatan (Misar et al., 2020). Mekanisme pertumbuhan jerawat diawali oleh peningkatan produksi minyak (sebum) oleh kelenjar sebaceous (Gull et al., 2020). Dimana terjadi hiperkeratosis yang menumpuk, menyumbat dan asam linoleate yang dibawa oleh sebum berubah menjadi komedo, lalu komedo ini dapat berkembang dan membentuk jerawat (Patel & Prabhu, 2020).

Pada umumnya, salah satu pengobatan jerawat adalah dengan menggunakan antibiotik baik secara oral maupun topikal. Namun pengobatan jerawat dengan antibiotik memiliki efek samping salah satunya dapat mengakibatkan terjadinya resistensi, sehingga pengobatan jerawat menjadi tidak efektif. Di negara-negara Eropa terjadi peningkatan kasus resistensi antibiotik dalam pengobatan jerawat, berdasarkan penelitian Madelina dan Sulistyaningsih (2018) menjelaskan bahwa kasus resistensi Eritromisin dan Klindamisin berkisar antara 45% hingga 91% serta kasus resistensi Tetrasiklin 26,4%. Karena hal tersebut, seiring dengan berjalannya waktu pemilihan terapi antibiotik untuk jerawat mulai ditinggalkan.

Salah satu obat yang sering digunakan sebagai terapi dalam pengobatan jerawat adalah Adapalen. Adapalen (ADA), 6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxy-phenyl] naphthalene-2-carboxylic acid (Jain et al., 2014), merupakan retinoid topikal terbaru yang digunakan sebagai antijerawat lini pertama untuk mengobati peradangan jerawat (Arbor et al., 1998). Karakteristik dari Adapalen yaitu lipofilisitas tinggi (Log P = 8,04) dan pKa = 4,23, selain itu Adapalen memiliki bentuk kristalin dengan titik leleh >300°C, bersifat hidrofobik dimana Adapalen praktis tidak larut dalam air namun larut dalam tetrahydrofuran dan larut sebagian dalam etanol (Ali et al., 2016). Sifat Adapalen yang hidrofobik mengakibatkan Adapalen mudah terdegradasi secara hidrolisis sehingga memerlukan penambahan alkohol tertentu dan peningkat penetrasi (*enhancer penetration*) kedalam formulasi Adapalen dimana dapat



menimbulkan efek samping tertentu (Ramezanli et al., 2017). Karena Adapalen memiliki bentuk kristalin dan titik leleh  $>300^{\circ}\text{C}$ , penggunaan Adapalen sebagai terapi topikal jerawat memiliki efek samping berupa iritasi, eritema, kekeringan dan mengelupas bila terjadi kontak langsung dengan jaringan epidermis kulit, Karena keterbatasan inilah, Adapalen membutuhkan suatu fasilitas untuk dapat diaplikasikan pada kulit untuk mengurangi efek samping dan meningkatkan efikasi dimana dengan memodifikasi sistem penghantaran obat dari Adapalen.

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa sistem penghantaran obat topikal antijerawat yang dimodifikasi dan dimediasi oleh nanoteknologi lebih baik dibandingkan sediaan yang berada di pasaran (sediaan konvensional), karena terbukti dapat mengurangi efek samping, meningkatkan penetrasi dan penargetan terhadap obat serta meningkatkan efisiensi penghantaran obat secara terkendali dan berkelanjutan (Kandekar et al., 2018). Pemuatan obat dalam sistem pembawa yang terdispersi dalam media berair juga dapat menghindari / meminimalkan penggunaan alkohol ataupun peningkat penetrasi, sehingga dapat mengurangi iritasi kulit terkait pembawa (Guo et al., 2014). Untuk mengembangkan sistem pengiriman topikal berbasis nanoteknologi yang baik, penting untuk memahami interaksi nanopartikel dengan kulit dan mekanisme penghantarannya yang bergantung pada ukuran partikel dan sifat fisikokimia serta muatan permukaan, sebagian besar partikel (terutama partikel yang lebih besar dari 20 nm) tidak menembus ke jaringan yang layak pada kulit yang sehat dan jalur transappendageal menjadi rute dominan masuknya nanopartikel ke dalam kulit (Ramezanli et al., 2017).

Diantara sistem penghantaran obat terbaru yang dimodifikasi dengan pembawa nano (*nanocarrier*) untuk terapi topikal antijerawat adalah nanopartikel yang berbasis lipid, yaitu SLN (*Solid Lipid Nanoparticles*), dimana merupakan generasi pertama dari nanopartikel. SLN merupakan pembawa koloid berukuran nano yang terdiri dari matriks lipid yang distabilkan oleh surfaktan dalam fase air dengan rentang ukuran 50-1000 nm (Ahmad et al., 2019). *Nanocarrier* memiliki beberapa keunggulan diantaranya yaitu memiliki efisiensi penyerapan yang baik dimana mempengaruhi profil pelepasan obat, dapat berperan sebagai peningkat penetrasi, meminimalisir efek samping, mencegah terjadinya hidrolisis dan oksidasi. Keunggulan utama dari SLN yaitu memberikan perlindungan terhadap bahan aktif yang mudah terdegradasi seperti Adapalen, menghasilkan pelepasan terkontrol dari bahan aktif (Garg, 2016). Selain itu, SLN dapat digunakan untuk meningkatkan kadar air pada kulit (Garg, 2016). SLN memiliki efisiensi yang tinggi untuk meningkatkan hidrasi kulit dengan mencegah

terjadinya penguapan air akibat adanya kontak antara kulit dengan udara (Ghasemiyeh & Mohammadi-Samani, 2018). Selain itu, SLN memberikan kemudahan untuk produksi SLN dalam skala besar dengan menggunakan teknik homogenisasi bertekanan tinggi (Ghasemiyeh & Mohammadi-Samani, 2018). Sistem SLN yang telah diformulasi selanjutnya akan dikarakterisasi dan evaluasi untuk menjamin kualitasnya, yaitu meliputi ukuran partikel, zeta potensial, indeks polidispersitas, efisiensi penjerapan (*Entrapment Efficiency*).

Formulasi SLN terdiri dari lipid padat dan surfaktan. Surfaktan memiliki peranan penting dalam menstabilkan sistem nanopartikel dari SLN dan dapat menurunkan tegangan antarmuka, serta pemilihan surfaktan berpengaruh pada ukuran partikel SLN, sedangkan lipid padat berperan sebagai penjerap bahan aktif (Huang et al., 2020). Lipid padat yang sering digunakan dalam formulasi SLN adalah *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5). Menurut penelitian Tichota dkk. (2014), Precirol® ATO5 memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dengan tingkat homogenitasnya yang lebih baik dibandingkan dengan Softisan® 142, berdasar pada hasil riset tersebut ukuran partikel Precirol® ATO5 yaitu 170,5 nm dengan nilai indeks polidispersitas 0,27. Penelitian Aljeid dan Hosny (2016), juga mengungkapkan bahwa Precirol® ATO5 memiliki koefisien partisi tertinggi (14,6) dibandingkan beberapa lipid padat lainnya seperti Cholesteryl Stearate (11,3), Nikkomulase (8,6), Trifat (6,7), dan Compritol 888 ATO (5,9), hal ini dapat dikaitkan dengan fakta bahwa secara struktural Precirol® ATO5 memiliki rantai alkohol berlemak yang lebih panjang dibandingkan dengan kompetitornya sehingga akan menghasilkan matriks yang kurang teratur dengan menyisakan banyak ruang untuk menampung bahan aktif (Aljaeid & Hosny, 2016). Selain Precirol, Salah satu lipid padat yang telah banyak digunakan dalam pembuatan SLN adalah PEG-8 beeswax (Apifil® CG). Dalam suatu penelitian PEG-8 beeswax yang di formulasikan dalam pembuatan SLN seramida memiliki hasil karakterisasi diameter globul  $113,5 \pm 3,60$  mm dan indeks polidispersitas  $0,263 \pm 0,01$  dengan nilai kestabilan relative 92,26% selama penyimpanan 2 bulan (Jafar et al., 2019). Penelitian lain menggunakan PEG-8 beeswax dalam formulasi SLNasam  $\alpha$ -lipoat memiliki karakteristik fisikokimia dengan hasil ukuran partikel rata-rata 121 nm dengan distribusi ukuran yang sempit, potensial zeta berkisar Antara -25 hingga -40 3 mV, efisiensi penjerapan lebih dari 70% dan stabil setelah penyimpanan 120 hari pada 25°C (Ruktanonchai et al., 2009).

Selain itu, komponen lain dalam SLN adalah surfaktan yang berfungsi menstabilkan SLN. Surfaktan yang digunakan pada penelitian ini adalah *PEG-40 Hydrogenated Castor Oil* (Cremophore RH 40®) dan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®). SLN dengan surfaktan

Cremophore RH 40 dapat memberikan kekuatan tolakan antara nanopartikel sehingga mencegah terjadinya agregasi antarpartikel dan menurunkan tegangan antarmuka (Aljaeid & Hosny, 2016). Selain itu, surfaktan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®) dalam formulasi SLN memiliki kelarutan lebih baik dalam air yaitu pada suhu 75°C dan berat molekul yang lebih rendah dibandingkan dengan surfaktan lainnya, hal tersebut dapat mengakibatkan difusi yang lebih cepat ke permukaan (Kovačević et al., 2020).

Dari sekian banyak sediaan topikal, Adapalen dapat diformulasikan ke dalam sediaan gel. Sediaan gel dapat menjadi suatu sistem penghantaran obat untuk memfasilitasi bahan obat yang bersifat hidrofobik, contohnya Adapalen. Sediaan gel juga cocok untuk penghantaran obat topikal dalam mengobati penyakit yang melibatkan lesi kulit atau mukosa karena formulasi gel tidak mengandung komponen yang dapat mengiritasi kulit. Penelitian yang dilakukan oleh Tripathi *et al* (2018) mengungkapkan bahwa studi permeasi kulit pada sediaan gel SLN Metotreksat menunjukkan pelepasan obat yang berkepanjangan hingga 24 jam (Tripathi et al., 2018).

Dengan mempertimbangkan berbagai keuntungan dari sistem penghantaran obat yang dimediasi oleh SLN, dilakukan penelitian mengenai formulasi dan evaluasi terhadap SLN Adapalen dengan menggunakan basis lipid padat *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5) dan PEG-8 beeswax (Apifil® CG) dan surfaktan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®).

## **I.2 Rumusan masalah**

1. Apakah Adapalen dapat diformulasikan menggunakan basis lipid padat *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5) dan PEG-8 *Beeswax* (Apifil® CG)
2. Apakah surfaktan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®) dan PEG-40 *Hydrogenated Castor Oil* (Cremophore RH 40®) dapat menstabilkan SLN Adapalen?
3. Bagaimana stabilitas gel SLN Adapalen?

## **I.3 Tujuan penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan dan mengevaluasi gel SLN Adapalen dengan lipid padat *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5) dan PEG-8 *Beeswax* (Apifil® CG) dan surfaktan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®) dan PEG-40 *Hydrogenated Castor Oil* (Cremophore RH 40®).

#### **I.4 Hipotesis penelitian**

1. Konsentrasi lipid padat dan surfaktan dalam formula SLN Adapalen akan mempengaruhi ukuran partikel, PDI dan zeta potensial
2. Gel SLN Adapalen memiliki stabilitas yang baik

#### **I.5 Tempat dan Waktu Penelitian**

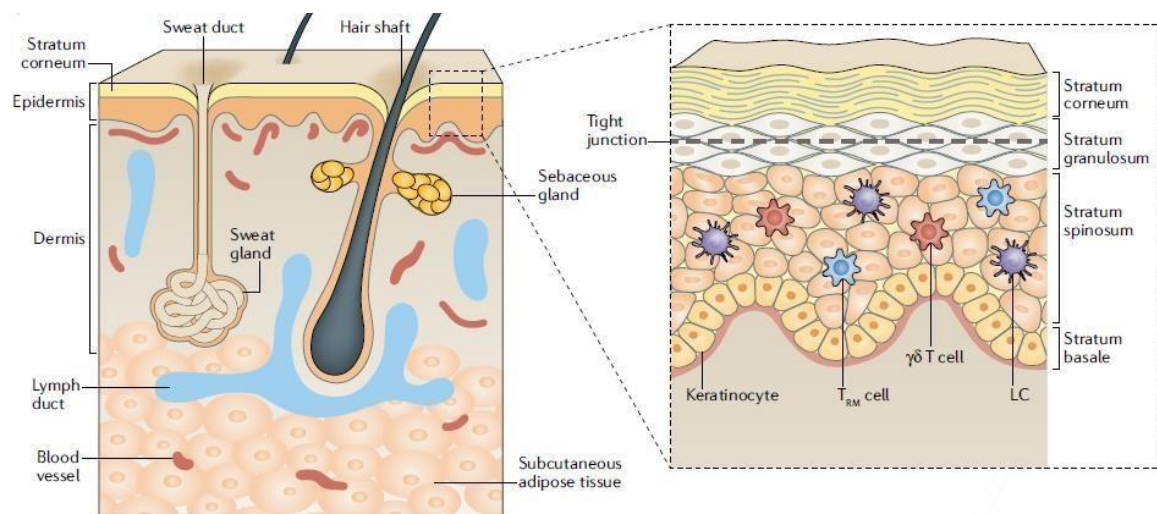
Penelitian ini akan dilakukan pada Februari – Juni 2021 di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana, dan di Laboratorium PT. DKSH Malvern Jakarta Pusat.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### II.1 Kulit

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh manusia yang menutupi seluruh permukaan eksternal tubuh. Kulit memiliki beberapa fungsi diantaranya yaitu sebagai penghalang orde pertama dalam melawan patogen, sinar UV, dan bahan kimia, serta menyediakan penghalang mekanis terhadap cedera, selain itu kulit juga dapat mengatur suhu dan jumlah air yang dilepaskan ke lingkungan (Zhang et al., 2015).

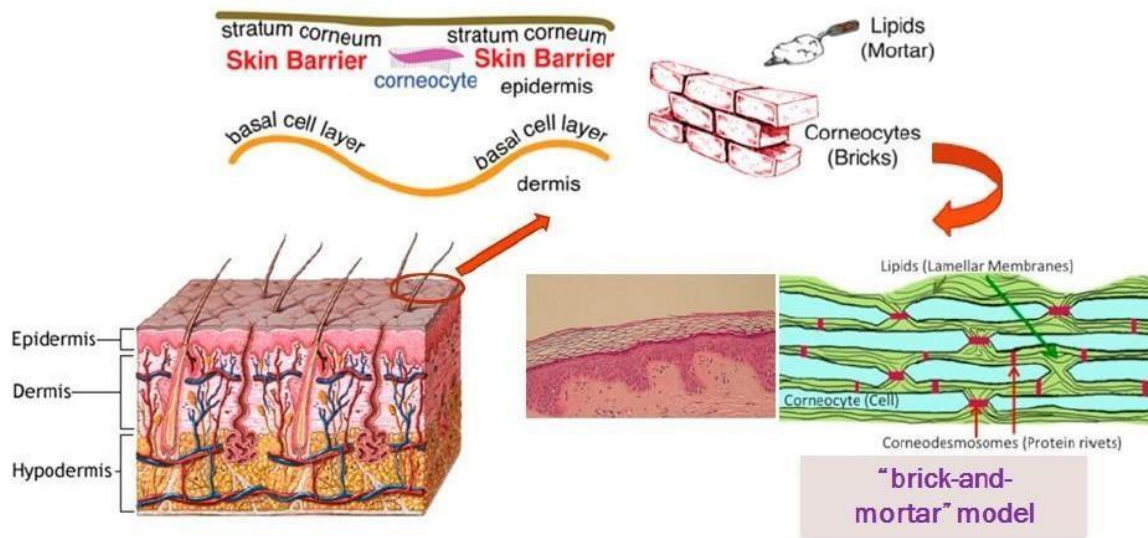
Kulit manusia terdiri atas epitel yang bertingkat, setiap lapisan jaringan terdiri dari jenis sel yang berbeda. Lapisan tersebut terbagi menjadi lapisan epidermis merupakan lapisan paling atas, dermis dan hypodermis yang mendasarinya atau subkutis (Gambar II.1). Selanjutnya lapisan epidermis terbagi atas lapisan dari luar ke dalam, ke dalam stratum korneum (lapisan terompot), stratum granulosum (lapisan granular), stratum spinosum (lapisan sel prick) dan stratum basale (lapisan basal juga disebut stratum germinativum). Secara kolektif, lapisan basale dan lapisan spinosum dikenal sebagai lapisan Malpighi. Stratum lucidum (lapisan bening) merupakan lapisan tambahan yang dapat diamati pada bagian-bagian tubuh dengan kulit yang menebal, seperti telapak tangan dan telapak kaki (Dragicevic and Maibach, 2015).



Gambar 2.1 Struktur kulit (Kabashima et al., 2019)

Lapisan terluar kulit adalah stratum korneum. Stratum korneum memiliki ketebalan 10 -20  $\mu\text{m}$  dan terdiri dari 10-15 lapisan korneosit. Stratum korneum merupakan sel tidak hidup yang berasal dari keratinosit yang berdiferensiasi secara terminal yang berasal dari lapisan epidermis. Secara morfologi, korneosit memiliki bentuk yang rata dan memanjang, memiliki ketebalan sekitar 0,2  $\mu\text{m}$  dan lebar 40-60  $\mu\text{m}$ . Korneosit dikelilingi oleh lapisan lipid dan

memiliki amplop cornified yang menggantikan membran plasma. Korneosit tidak memiliki nukleus dan organel sitoplasma, tetapi korneosit diisi dengan filamen keratin dan diselengi dalam matriks ekstraseluler yang diperkaya lipid yang juga mengandung komponen protein / peptide. Kumpulan dari stratum korneum ini disebut sebagai model ‘bata dan mortar’, dalam hal ini korneosit diasumsikan sebagai batu bata dan matriks ekstraseluler dianalogikan sebagai mortar di dinding bata (Gambar II.2) (Dragicevic and Maibach, 2015)



Gambar 2.2 Struktur stratum korneum (Kahraman et al., 2019)

## II.2 Jerawat

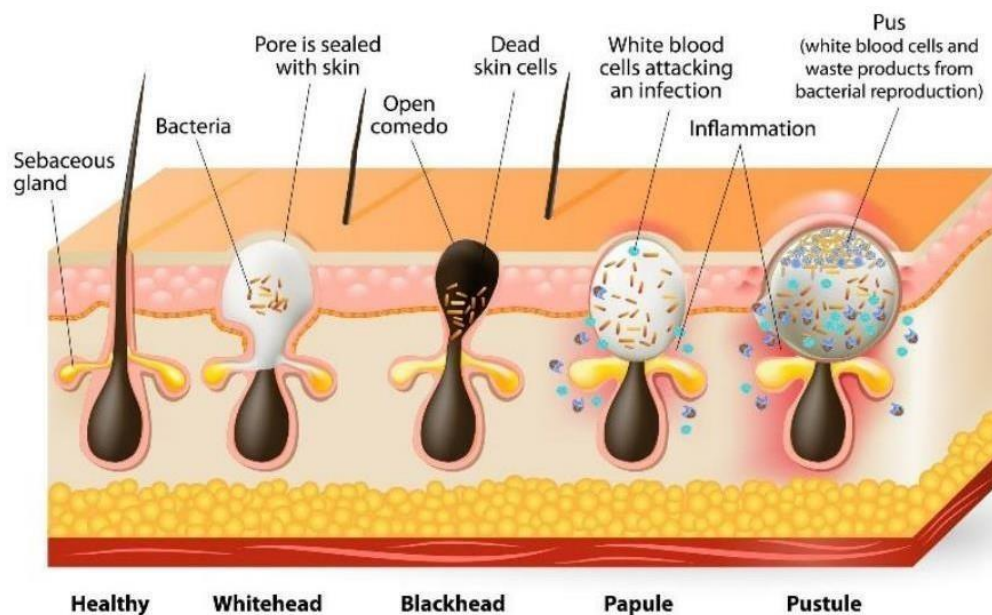
### II.2.1 Definisi Jerawat

Jerawat merupakan salah satu penyakit kulit yang dimodulasi oleh unit pilosebacea yang disebabkan oleh hiperproliferasi keratinisasi, peningkatan produksi sebum, kolonisasi *Propionibacterium acnes*, dan peradangan. Penyakit multifaktorial ini menyerang 85% remaja dan 73% orang dewasa, dengan derajat keparahan yang bervariasi. Meskipun jerawat tidak berdampak fatal, tidak dapat dipungkiri bahwa masalah kulit ini akan berdampak pada psikis seseorang, terutama bagi remaja dengan adanya fluktuasi emosional yang tidak menentu dan kesadaran pada lingkungan sosialnya sedangkan pada orang dewasa lesi yang diakibatkan oleh jerawat dapat menetap (Contassot, 2018).

### II.2.2 Klasifikasi Jerawat

Berdasarkan jenisnya, jerawat dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kategori yaitu sebagai berikut (Mulyawan dan Suriana, 2013) :

- a. *Acne punctate* yaitu *blackhead* comedo ataupun *whitehead* comedo yang memicu awal pertumbuhan jerawat. Bila mikroorganisme masuk ke dalam kulit dan menyumbat pori-pori kulit, maka kedua komedo tersebut akan berubah menjadi jerawat yang parah.
- b. *Acne papulose* yaitu jerawat yang berbentuk papul, terdapat peradangan disekitar komedo berupa tonjolan kecil.
- c. *Acne pustulosa* yaitu jerawat yang berbentuk pustul, jerawat papul dengan puncak berupa nanah. Biasanya usia pustul lebih pendek daripada papul.
- d. *Acne indurate* yaitu jerawat yang terinfeksi bakteri *Staphylococcus epidermidis* sehingga menimbulkan abses.
- e. *Cystic acne* (jerawat batu) yaitu jerawat yang berukuran besar dan jumlahnya bisa hampir memenuhi wajah



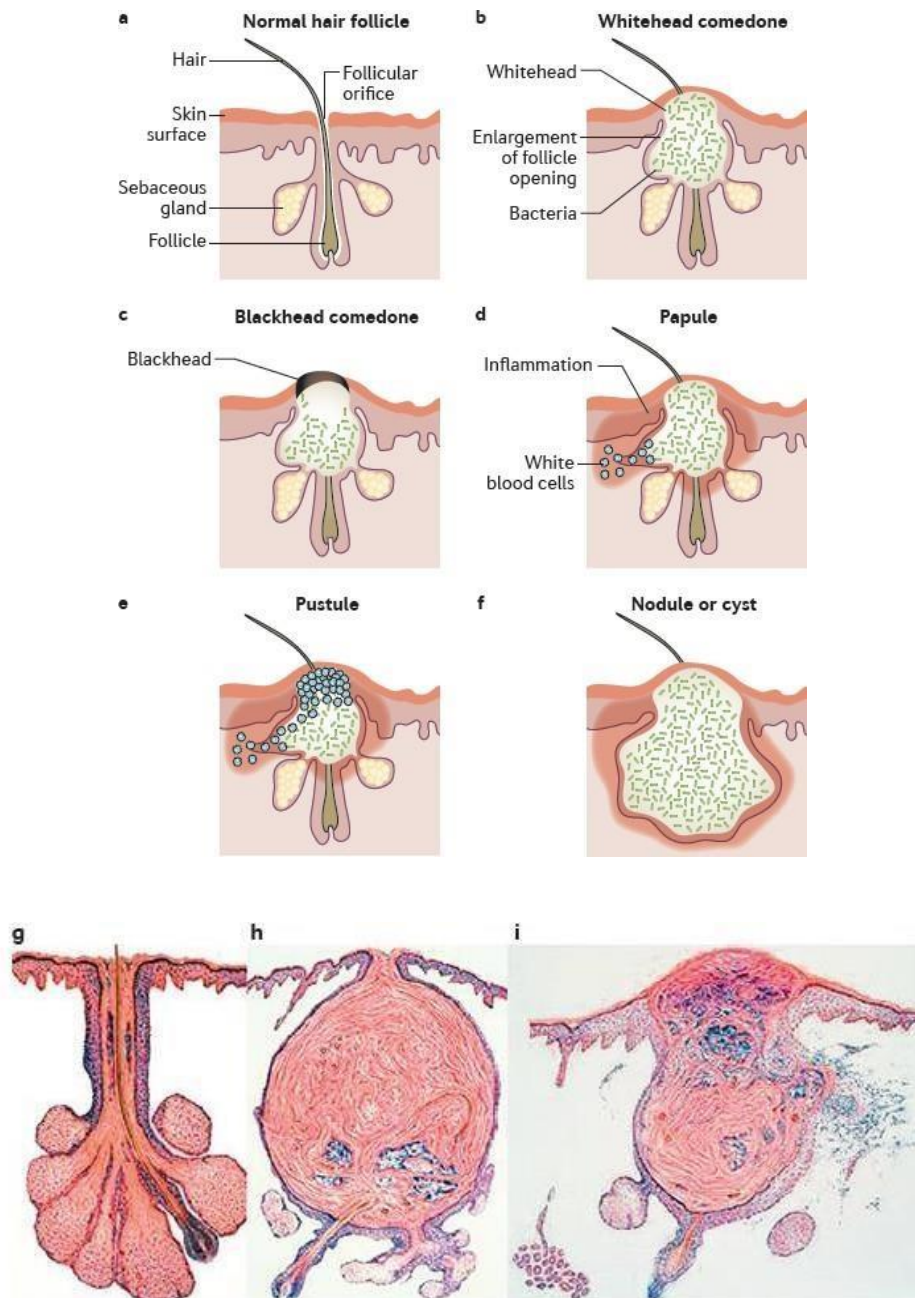
Gambar 2.3 Tipe-tipe jerawat

### II.2.3 Patofisiologi Jerawat

Secara skematis, kulit mengandung unit sebacea yang terdiri dari folikel rambut dan kelenjar sebacea, yang memiliki peran dalam produksi sebum (Gambar II.4, bagian a). Terbentuknya jerawat diawali ketika sebum dan bahan keratin yang keluar dari kulit menyumbat pori-pori dan memicu kolonisasi bakteri sehingga akan memicu pula terbentuknya komedo tertutup atau *whitehead* (Gambar II.4, bagian b). Selanjutnya lubang folikel akan terbuka dan membentuk komedo terbuka atau *blackhead*, karena terjadi akumulasi sebum dan bahan keratin ketika komedo *whitehead* terus berkembang (Gambar II.4, bagian c). pada kulit akan terbentuk warna hitam dimana merupakan hasil lipid yang teroksidasi dan pigmen kulit melanin. Distensi



komedo yang lebih banyak menyebabkan rupture folikel dan lesi inflamasi seperti papula (Gambar II.4, bagian d), pustula (Gambar II.4, bagian e) dan nodul atau kista (Gambar II.4, bagian f). Jerawat nodular biasanya disebut sebagai jerawat kistik atau nodulokistik. Kista jerawat bukanlah kista sejati karena kista sejati dilapisi oleh epitel. Gambar histologis dari unit pilosebacea (Gambar II.4, bagian g), komedo (Gambar II.4, bagian h) dan lesi inflamasi dengan pecahnya dinding folikel (Gambar II.4, bagian i) (Tuchayi et al., 2015).



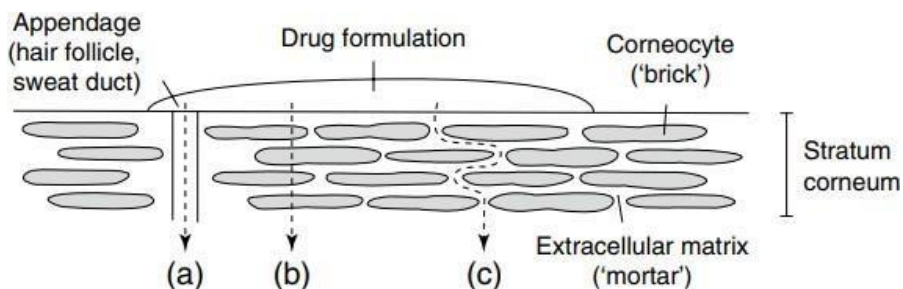
Gambar 2.4 Pembentukan Jerawat



### II.3 Sistem Penghantaran Obat dalam Kulit

Suatu molekul obat akan masuk ke dalam kulit jika memiliki ukuran kurang dari 500 Da, tidak bermuatan, bersifat lipofilik dan memiliki logaritma koefisien partisi ( $\log P$ ) 1-3. Molekul obat yang masuk ke dalam kulit akan melewati salah satu dari tiga jalur yaitu rute transeleuler, interseluler dan transappendageal. Rute transeleuler merupakan rute dimana molekul obat melalui keratinosit (sel dalam epidermis), rute interseluler yaitu rute dimana obat melintasi matriks lipid, sedangkan rute transappendageal yaitu rute dimana molekul obat melintasi folikel rambut, kelenjar keringat dan kelenjar sebacea (Dragicevic & Maibach, 2016).

Penghantaran obat dengan rute kulit digolongkan ke dalam topikal dan transdermal. Penghantaran obat secara topikal dimaksudkan untuk menghasilkan efek secara lokal, sedangkan transdermal menghasilkan efek secara sistemik. Penghantaran obat melalui kulit memiliki beberapa keuntungan diantaranya yaitu menghindari efek samping yang terkait dengan pemberian obat oral yang bekerja pada kulit, penghilangan obat dengan mudah jika terjadi overdosis, pelepasan obat berkelanjutan dan kepatuhan pasien. Secara morfologi, kekokohan stratum korneum dapat mencegah masuknya agen terapeutik yang besar dan hidrofilik melalui kulit (Dragicevic & Maibach, 2016).



Gambar 2.5 Jalur permease obat di kulit (stratum korneum) rute tambahan, (b) rute transeleuler, dan (c) rute ekstraseluler berliku. Rute transeleuler dan interseluler merupakan jalur transepidermal (Dragicevic & Maibach, 2016).

### II.4 Nanoteknologi

Sejak awal abad ke-20, nanoteknologi semakin menjadi pusat perhatian bagi kalangan peneliti, terutama di bidang riset teknologi farmasi diberbagai belahan dunia. Hal ini turut berperan serta dalam perkembangan pada beragam bidang teknis lainnya. Pihak industrial memperkirakan bahwa sekitar 40% kandidat obat lipofil memiliki problematika dalam aspek kelarutan dan

stabilitas formula, maka dari itu sistem pengiriman obat yang melibatkan pembawa menjadi solusi yang sangat menjanjikan (Mishra et al., 2010).

Nanoteknologi mengacu pada penggunaan partikel dalam kisaran ukuran nano, biasanya berkisar dari kurang dari 100 hingga 1000 nm. Pembawa nanoteknologi telah digunakan untuk pengiriman obat pasif ke dalam dan melalui kulit karena mereka menawarkan beberapa keunggulan dibandingkan pengiriman pasif konvensional seperti peningkatan luas permukaan, kelarutan yang lebih tinggi, pengiriman yang ditargetkan di lokasi, peningkatan stabilitas, pelepasan terkendali bahan aktif, pengurangan iritasi kulit, perlindungan dari degradasi, peningkatan pemuatan obat, dan peningkatan komposisi bahan aktif ke dalam kulit. (Dragicevic & Maibach, 2016). Tujuan utama mendesain nanopartikel dalam sistem penghantaran obat yaitu dapat mengontrol ukuran partikel, sifat permukaan, dan pelepasan obat yang aktif secara farmakologi agar dapat mencapai tempat aksi spesifik obat, sehingga mendapat kecepatan dan dosis terapi optimal. Beberapa penelitian telah membuktikan bioavailabilitas nanopartikel kurkumin meningkat beberapa kali lipat dibandingkan kurkumin konvensional (Yallapu et al., 2012).

Mekanisme utama yang membuat pembawa ini lebih efektif daripada formulasi yang tersedia saat ini adalah ukuran partikel nano; parameter ini juga menentukan kemanjuran dan lokasi pengiriman yang ditargetkan. Permeasi pasif dari pembawa nano yang lebih besar dari 20 nm melalui rute transeular sangat tidak mungkin karena sifat keratinosit yang padat; namun, nano-carrier kecil kurang dari 5-7 nm dapat meresap ke dalam stratum korneum. Rute transappendageal telah banyak diselidiki untuk pengiriman nano-carrier; nano-carrier lebih besar dari 20 nm tetapi kurang dari 200 nm dapat menembus jauh ke dalam folikel rambut melalui pembukaan rambut. Shim *et al.* melakukan studi permease pembawa nano polimer yang diisi dengan minoxidil dan menyimpulkan bahwa ketika ukuran partikel menurun, permease pembawa nano ini meningkat. Pembawa nano dapat menghasilkan molekul hidrofilik dan lipofilik. Terlepas dari molekul kecil, molekul protein yang makromolekul hidrofilik juga telah disampaikan menggunakan pembawa nano. Lipid nanopartikel terdiri dari dua generasi yaitu *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) sebagai generasi pertama dan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) sebagai generasi kedua (Dragicevic & Maibach, 2016).

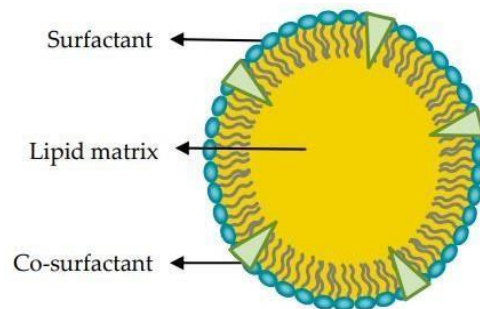
## **II.5 *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)**

*Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) merupakan suatu partikel yang dibuat dari lemak padat yang didispersikan dalam air sebagai fase luar dan distabilkan dengan surfaktan (Ekambaram et al.,

2012). SLN dikembangkan pada awal tahun 1990-an sebagai sistem pembawa alternatif untuk emulsi, liposom dan partikel nano polimer. SLN diproduksi dengan mengganti pelarut minyak pada emulsi menjadi lipid padat atau campuran lipid padat, yaitu matriks partikel lipid menjadi padat di kedua ruangan dan suhu tubuh. Ukuran rata-rata SLN adalah dalam kisaran submicron, mulai dari sekitar 40 hingga 1000 nm (Pardeike et al., 2009).

SLN memiliki kemampuan yang baik dalam menjerap obat terutama obat hidrofobik, meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif yang terjerap, tidak diperlukan pelarut khusus sehingga pembuatannya tidak rumit dan mengurangi toksisitas, stabilitas jangka panjang sangat tinggi dan biaya yang dibutuhkan relatif rendah. SLN sebagai *nanocarrier* memiliki toksisitas yang sangat rendah karena material yang digunakan dalam SLN biokompatibel dan *biodegradable* (Yoon et al., 2013).

Pada dasarnya, struktur nanopartikel lipid tersusun dari inti padat ditutupi oleh lapisan molekul surfaktan. Untuk model SLN ada tiga penggabungan, dan perbedaannya adalah pada lokasi dan distribusi.



Gambar 2.6 Struktur Kristal SLN (Pravst, 2014)

Tipe SLN berdasarkan letak distribusi obat pada partikelnya dikategorikan menjadi 3, yaitu (Pardeike et al., 2009) :

*a. Drug-Enriched Shel Model*

Tipe ini merupakan tipe SLN dengan lapisan terluar yang mengandung banyak bahan aktif, hal ini diperoleh selama proses pendinginan dari droplet minyak cair ke bentuk lemak padat pada ukuran nanopartikel. Bahan obat yang telah larut dalam fase air mengalami penurunan kelarutan ketika tahap pendinginan berlangsung, hal ini menyebabkan bahan aktif berpartisipasi pada fase minyak bagian luar.

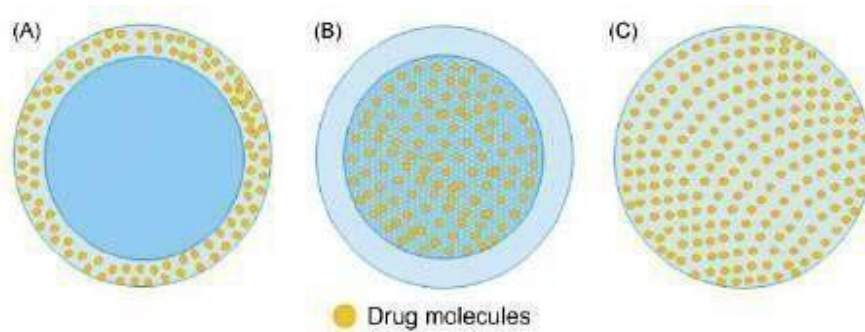
*b. Drug-Enriched Core Model*

Tipe ini merupakan SLN dengan bagian inti pada lipid yang banyak mengandung bahan aktif, hal ini terjadi ketika bahan aktif mengalami presipitasi sebelum lipid mengalami rekristalisasi,

sehingga bagian luar atau kulit lipid kurang akan bahan aktif. Proses pendinginan yang berkelanjutan mengakibatkan rekristalisasi lipid pada sekitaran bahan aktif sehingga bahan aktif terselubungi serupa membran.

c. *Homogenous Matrix Model*

SLN tipe ini diperoleh saat menggunakan metode produksi secara *cold homogenization* atau ketika mendispersikan bahan aktif yang bersifat sangat lipofilik dalam SLN dengan metode *hot homogenization* sehingga lipid mengandung obat yang terlarut secara molekular, hal ini menyebabkan ketika lipid pecah menjadi nanopartikel maka akan terbentuk struktur matriks lipid yang homogen dengan bahan aktifnya. Cara yang serupa juga diperoleh saat droplet lipid mengalami proses pendinginan tanpa adanya pemisahan antar-fase. Selain itu, tipe ini juga dipengaruhi dengan adanya penambahan surfaktan.



Gambar 2.7 Tipe-tipe SLN (A) Drug-Enriched Shell Model, (B) Drug-Enriched Core Model, (C) Homogeneous Matrix Model (Tamjidi et al., 2013)

### II.5.1 Formula Umum SLN

Komponen umum SLN meliputi lemak padat, emulgator (surfaktan), dan air (Trujillo & Wright, 2010).

a. Lipid padat

Menurut (Tamjidi et al., 2013) dan (K. A. Shah et al., 2007a) pemilihan campuran lipid yang tepat sangat penting untuk keberhasilan produksi SLN dengan karakteristik fisik dan kimia yang sesuai. Studi kompatibilitas antara lipid dan obat-obatan juga diperlukan untuk menghasilkan SLN yang stabil. Karena ada beberapa lipid yang menunjukkan pemisahan fasa, maka dipilih kombinasi yang tidak terjadi pemisahan sampai 24 jam setelah pencampuran untuk menghasilkan formula SLN yang stabil. Persyaratan harus dipertimbangkan untuk pilihan campuran lipida yang sesuai antara lain:

- Kelarutan senyawa aktif dalam matriks lipid sangat penting karena mempengaruhi *loading capacity* obat. Salah satu faktor terpenting yang menentukan kapasitas pemuatan obat dalam fase lipid adalah kelarutan obat dalam lipid.
- Fasa lipid harus stabil terhadap degradasi kimia seperti oksidasi dan lipolisis.
- Lipid harus *biodegradable* dan mampu menghasilkan partikel dalam skala nanometrik.
- Lipid harus memiliki profil toksikologi yang dapat diterima dan tidak boleh menyebabkan terbentuknya residu beracun selama preparasi NLC.

#### b. Surfaktan

Penggunaan surfaktan dalam formulasi SLN penting untuk mendispersikan fase *immiscible* kedalam fase lain selama proses pembuatan. Surfaktan juga mencegah agregasi partikel SLN dengan cara membentuk lapisan pada permukaan SLN sehingga partikel stabil dalam jangka panjang. Adanya surfaktan juga ukuran partikel menjadi lebih kecil. Surfaktan dapat mengurangi ketegangan antar muka dua fase, sehingga luas permukaan tetesan lipid meningkat dan ukuran partikel lebih kecil. Jenis dan konsentrasi surfaktan juga mempengaruhi profil kinetika pelepasan dan *entrapment efficiency*. Hal ini terkait dengan surfaktan mengurangi ketegangan antar muka sampai konsentrasi spesifik sehingga mengurangi *zeta potential* yang menyebabkan aglomerasi partikel. Oleh karena itu pemilihan surfaktan dan konsentrasinya merupakan parameter penting selama pembuatan formulasi SLN. Surfaktan sangat penting untuk mengembangkan sistem penghantaran SLN yang efektif dan memiliki ukuran partikel terkontrol serta menjamin pelepasan obat (K. A. Shah et al., 2007b)

### II.5.2 Metode Pembuatan SLN

Berbagai metode yang digunakan untuk produksi SLN juga bisa digunakan untuk produksi NLC. Metode yang paling umum digunakan untuk produksi SLN antara lain (Tamjidi et al., 2013) :

#### 1. *Hot Homogenization Method*

Dalam metode ini, obat dilarutkan atau didispersi dalam campuran lipid padat dan lipid cair yang sudah dilebur. Peleburan fase lipid dilakukan pada suhu 5-10 °C di atas suhu lipid dengan titik lebur tertinggi. Kemudian, campuran fase lipid dan obat dilarutkan dalam larutan surfaktan pada suhu yang sama dengan pengadukan kecepatan tinggi. Emulsi panas yang diperoleh selanjutnya dapat dihomogenisasi pada suhu yang sama, dengan instrumen seperti *High Pressure Homogenization* (HPH), tabung ultrasonik intensitas tinggi atau mikrofluidizer, untuk menghasilkan nanoemulsi panas. Selanjutnya, SLN didapatkan dengan mendinginkan nanoemulsi panas dalam air dingin atau didiamkan pada suhu kamar untuk kristalisasi tetesan

lipid dan mengendapkan nanopartikel lipid. Biasanya, HPH menghasilkan partikel yang lebih kecil dengan indeks polidispersitas rendah biasanya di bawah 0,2. Namun kelemahan metode ini adalah:

- a. Suhu pemanasan yang tinggi mendorong degradasi senyawa aktif yang termolabil.
- b. Suhu tinggi dapat mengurangi kemampuan pengemulsi surfaktan dan menginduksi ketidakstabilan SLN.
- c. Selama homogenisasi, partisi obat hidrofilik ke fase berair menghasilkan *entrapment efficiency* rendah.

## 2. *Cold Homogenization Method*

Dalam metode ini, setelah melarutkan atau mendispersikan senyawa obat dalam campuran lipida yang telah dilebur, kemudian campuran obat dengan lipid didinginkan dengan cepat. Selanjutnya matriks lipid digiling untuk membentuk mikropartikel. Selama proses penggilingan suhu tidak boleh melebihi suhu lipid dengan titik lebur terendah. Mikropartikel kemudian didispersi dalam larutan surfaktan dingin dan selanjutnya dihomogenisasi untuk menghasilkan nanopartikel. Biasanya, lipid memiliki ukuran partikel yang lebih besar dan distribusi ukuran yang lebih luas daripada yang diperoleh dengan teknik lainnya. Keuntungannya *cold homogenization* yaitu mengurangi degradasi termal senyawa bioaktif. Selain itu, *entrapment efficiency* obat meningkat dan tingkat pendinginan yang tinggi mendukung distribusi obat yang seragam di dalam matriks lipid.

## 3. *Solvent Emulsification-Evaporation Method*

Dalam metode ini, obat dan campuran lipid dilarutkan dalam pelarut organik tak bercampur air dengan titik didih rendah (misalnya metilena klorida). Campuran tersebut kemudian diemulsi dalam larutan surfaktan. Kemudian dilakukan evaporasi untuk menguapkan pelarut organik dan terbentuklah nanopartikel. Keuntungan dari metode ini adalah minimalnya paparan termal pada obat sehingga cocok untuk senyawa yang sensitif terhadap panas. Partikel yang dihasilkan memiliki distribusi sempit dan ukuran rata-rata kecil (kisaran 30-100 nm) tergantung pada *lipid load*, tipe pengemulsi dan kondisi produksi. Namun demikian, kelemahan metode ini adalah adanya residu pelarut pada produk akhir dan rendahnya konsentrasi SLN akhir.

## 4. Ultrasonikasi

Metode sonikasi memanfaatkan getaran mekanik hasil gelombang ultrasonik yang menyebabkan kavitasi. Selama proses sonikasi akan timbul gelembung uap yang dapat pecah

dengan keras pada ukuran kritis tertentu. Pecahnya gelembung uap ini menimbulkan energi yang sangat tinggi sehingga dapat membuat partikel berukuran mikro pecah menjadi berukuran nanometer. Saat proses sonikasi berlangsung, suspensi akan menjadi panas karena tingginya energi yang dihasilkan gelombang ultrasonik alat ini, sehingga dapat menyebabkan penguapan medium sampel atau degradasi dari komponen sampel sehingga proses pengecilan ukuran partikel menjadi tidak efektif. Untuk menghindari hal ini maka biasanya digunakan mode pulsed (interval *on-off* alat dibuat tetap) saat menggunakan sonikator. Kelebihan metode sonikasi dibandingkan metode lainnya adalah dapat menghasilkan produk yang relatif lebih bebas kontaminan yang berasal dari alat (Sáez & Mason, 2009).

#### 5. *Solvent Diffusion Method*

Dalam metode ini, campuran lipid padat dan obat dilarutkan ke dalam fase organik pada suhu 50°C. Campuran yang dihasilkan kemudian didispersikan dengan cepat pada larutan asam yang mengandung zat pendispersi (polivinil alkohol). Nanopartikel diperoleh bila nilai pH larutan asam disesuaikan sampai 1.2 dengan penambahan asam hidroklorida 0.1 M. Kemudian disentrifugasi dengan kecepatan tinggi dan disuspensikan kembali ke dalam air suling. Dispersi yang diperoleh dikeringkan dengan liofilisasi. Namun, kelemahan utama metode ini adalah digunakannya pelarut organik.

## II.6 Karakterisasi SLN

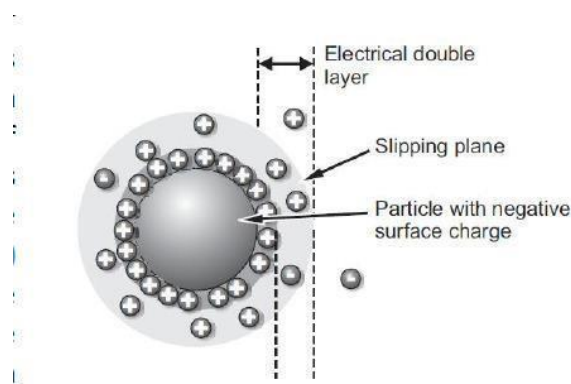
Karakterisasi SLN sangat diperlukan karena kompleksitas sistem dan ukuran campuran SLN. Selain itu, karakterisasi formulasi yang tepat sangat penting untuk mengontrol standar, stabilitas, dan dinamika rilis SLN. Dengan demikian, strategi karakterisasi yang benar dan sensitif harus digunakan. Karakterisasi SLN sebagai berikut (Wang, 2017) :

### a. Ukuran Partikel

Teknologi yang paling umum dari distribusi ukuran partikel dispersi cair nano dan submikron biasanya adalah *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS) atau *Dynamic light scattering* (DLS). PCS adalah metode yang bergantung pada interaksi cahaya dengan partikel. Cahaya yang tersebar oleh nanopartikel dalam suspensi akan berfluktuasi dengan waktu dan dapat dikaitkan dengan diameter partikel. Metode PCS sangat cocok untuk pengukuran distribusi ukuran partikel sempit dalam kisaran 1 - 500 nm, tetapi untuk sistem di mana terdapat aglomerat, metode lain direkomendasikan

### b. Zeta Potential

Analisis ini merupakan teknik untuk menentukan muatan permukaan nanopartikel dalam larutan (koloid). Nanopartikel memiliki muatan permukaan yang menarik lapisan tipis ion dengan muatan berlawanan dengan permukaan nanopartikel. Lapisan ganda ion ini bergerak dengan partikel nano karena berdifusi di seluruh larutan. Potensi listrik pada batas lapisan ganda dikenal sebagai Zeta Potential dari partikel dan memiliki nilai yang biasanya berkisar antara +100 mV hingga -100 mV. Besarnya Zeta Potential adalah prediksi stabilitas koloid. Nanopartikel dengan nilai Potensial Zeta lebih dari +25 mV atau kurang dari -25 mV biasanya memiliki tingkat stabilitas yang tinggi. Dispersi dengan nilai Zeta Potential rendah pada akhirnya akan beragregat karena adanya interaksi Van Der Waal antar partikel. Zeta Potential adalah hal yang penting untuk memahami keadaan permukaan NLC dan memprediksi stabilitas jangka panjang (Verleysen et al., 2020).



Gambar 2.8 : Electric double layer mengelilingi nanopartikel (Verleysen et al., 2020)

### c. Efisiensi Penjerapan (EE)

Penentuan EE obat dalam sistem SLN merupakan salah satu karakterisasi yang penting yang dapat mempengaruhi profil pelepasan obat. Molekul obat yang bersifat hidrofobik didistribusikan secara homogen dalam matriks lipid, baik pada bagian inti maupun bagian lapisan luar. Demikian pula dengan bahan yang bersifat hidrofilik, terletak pada fase akuatik yang dapat menimbulkan adanya tegangan antarmuka. Kapasitas pemuatan obat yang tinggi bergantung pada kelarutan obat pada fase lipid, kelarutan yang dimaksud harus lebih tinggi dari yang dibutuhkan karena daya larutnya akan berkurang saat lelehan lipid kembali menjadifase solid. Persentase enkapsulasi obat dalam sistem NLC didasarkan pada pemisahan fase internal dan fase eksternalnya yang dapat dilakukan dengan pemisahan campuran terdispersi,



baik dengan ultrafiltrasi, sentrifugasi, ataupun filtrasi gel. Pencampuran lipid cair pada lipid padat mengakibatkan adanya gangguan struktur kristalin sehingga menghasilkan matriks yang tidak sempurna dalam kisarnya yang dapat menyediakan lebih banyak ruang untuk menampung obat-obatan. Maka dari itu, efisiensi penjerapan dapat ditingkatkan dalam pembuatan SLN (K. A. Shah et al., 2007b).

d. *X-Ray Diffraction (XRD)*

Metode ini digunakan untuk mengidentifikasi fase kristalin dalam material dengan cara menentukan parameter struktur kisi serta untuk mendapatkan ukuran partikel. Profil XRD juga dapat memberikan data kualitatif dan semi kuantitatif pada padatan atau sampel. Difraksi sinar-X (XRD) merupakan metode yang kuat untuk mempelajari bahan nano (bahan dengan fitur struktural setidaknya satu dimensi dalam kisaran 1-100 nm). Panjang gelombang sinar-X adalah pada skala atom, sehingga difraksi sinar-X (XRD) adalah alat utama untuk menyelidiki struktur bahan nano. XRD menawarkan akurasi tak tertandingi dalam pengukuran jarak atom dan merupakan teknik pilihan untuk menentukan keadaan regangan dalam film tipis. Intensitas yang diukur dengan XRD dapat memberikan informasi kuantitatif dan akurat tentang pengaturan atom pada antarmuka. Dengan peralatan berbasis laboratorium, sensitivitas permukaan hingga ketebalan ~ 50Å dapat dicapai, tetapi radiasi synchrotron memungkinkan karakterisasi film yang jauh lebih tipis dan untuk banyak bahan, lapisan monoatomik dapat dianalisis (Sharma et al., 2012).

e. *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*

*Differential Scanning Calorimetry (DSC)* adalah alat mendasar dalam analisis termal, dapat digunakan di banyak industri - dari obat-obatan dan polimer, hingga bahan nano dan produk makanan. Informasi yang dihasilkan instrumen ini digunakan untuk memahami perilaku amorf dan kristal, transisi polimorf dan eutektik, proses pengawetan dan derajat penyembuhan, dan banyak sifat material lainnya yang digunakan untuk merancang, membuat, dan menguji produk. DSC digunakan untuk melihat interaksi status lipid proses peleburan, dan rekristalisasi SLN. Penurunan entalpi dan titik leleh terjadi karena meningkatnya rasio lipid cair yang membuat struktur lipid padat menjadi tidak teratur sehingga pemuatan obat menjadi lebih banyak. Selain itu, pengecilan ukuran partikel dan luas permukaan karena surfaktan mempengaruhi nilai dari DSC (Shah et al., 2017).

f. *Fourier Transformed-Infra Red (FT-IR)*

Spektrum FT-IR memberikan informasi mengenai gugus-gugus dan ikatan kimia yang terdapat pada suatu senyawa sampel yang dapat digunakan sebagai sarana analisis kualitatif. Puncak penyerapan (*peak*) yang muncul ialah akibat adanya perbedaan frekuensi vibrasi dari setiap jenis ikatan atom yang ada dalam suatu senyawa atau campuran. Pada suatu sediaan atau produk ataupun campuran bahan, FT-IR dapat digunakan sebagai salah satu analisis instrumental untuk mengetahui kompatibilitas setiap bahan yang terlibat sehingga dapat terlihat adanya interaksi antara campuran tersebut (Tofani *et al.*, 2016).

g. *Transmission Electron Microscopy (TEM)*

Mikroskopi elektron adalah alat yang sangat diperlukan untuk mengamati dan menganalisis karakteristik fisik sampel kecil yang tidak terlihat di bawah penglihatan. Dalam TEM, elektron yang dipercepat pada tegangan tinggi (100-300 kV) diiradiasi ke sampel. Elektron yang ditransmisikan dari sampel dan sebagian elektron yang tersebar digunakan untuk membuat gambar. TEM terdiri dari tiga sistem: (1) sistem emisi untuk menarik elektron dari sumber cahaya (biasanya W atau LaB6) dan mempercepatnya, (2) sistem pencitraan untuk memperbesar gambar sampel dan menempelkan kontras yang tinggi padanya, dan (3) sistem kamera untuk merekam gambar. Baik sistem emisi dan pencitraan termasuk beberapa lensa elektromagnetik. Pembesaran gambar ditentukan dengan memvariasikan arus listrik lensa dalam sistem pencitraan (Derkach *et al.*, 2009).

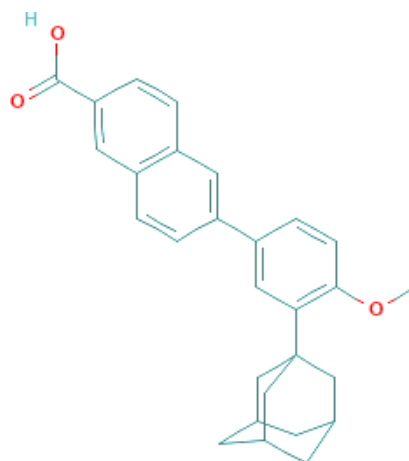
## **II.7 Gel**

Gel didefinisikan sebagai sistem semi-*rigid* dimana pergerakan media pendispersi yang dibatasi oleh jaringan tiga dimensi yang saling bertautan atau makromolekul terlarut dari fase terdispersi. USP mendefinisikan gel sebagai sistem semipadat yang mengandung suspensi yang terdiri dari partikel anorganik kecil, atau molekul organik besar yang diinterpenetrasi oleh cairan. Dimana massa gel mengandung jaringan partikel kecil yang terpisah, yaitu gel diklasifikasikan sebagai sistem dua fase. Dalam sistem dua fase, jika ukuran partikel fase terdispersi relatif besar, massa gelnya biasa disebut magma. Gel fase tunggal terdiri dari makromolekul organik yang didarkan secara seragam ke seluruh cairan sedemikian rupa sehingga tidak ada batas yang jelas antara makromolekul terdispersi dan cairan (Rathod & Mehta, 2015).

Dalam aplikasi farmasi, larutan air dan hidroalkohol adalah yang paling umum. Banyak gel polimer menunjukkan reversibilitas antara keadaan gel dan sol, yang merupakan fase cair yang mengandung makromolekul terdispersi atau terlarut. Namun, pembentukan beberapa gel polimer tidak dapat diubah karena rantai mereka terikat secara kovalen. Jaringan tiga dimensi dibentuk dalam gel dua fase dan dibentuk oleh beberapa lempung koloid anorganik. Konsentrasi agen pembentuk gel sebagian besar kurang dari 10%, biasanya dalam kisaran 0,5% hingga 2,0% dengan beberapa pengecualian. Terdapat beberapa parameter evaluasi pada formulasi gel diantaranya yaitu pengukuran pH, viskositas, dan penetapan kadar (Rathod & Mehta, 2015).

## II.8 Adapalen

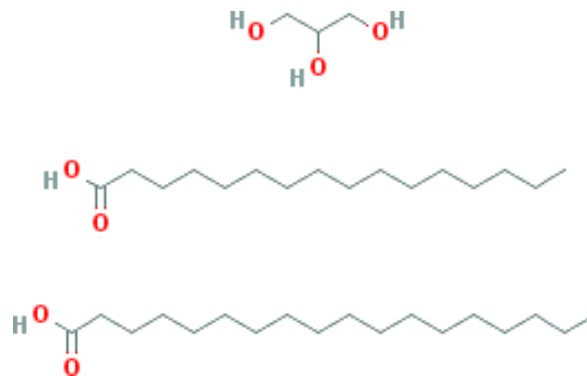
Retinoid adalah turunan vitamin A yang digunakan sebagai terapi lini pertama untuk komedo dan peradangan jerawat. Retinoid mengikat reseptor nuklir asam retinoat (RAR) dan mengaktifkan gen yang bertanggung jawab untuk diferensiasi sel dan memiliki efek antiproliferatif pada sebocytes dan oleh karena itu, mengurangi produksi sebum dan pembentukan microcomedone. Adapalen adalah retinoid generasi ketiga dengan efek anti-inflamasi, keratolitik dan anti-seborheik. Namun, sifat fisikokimia adapalen ( $pK_a = 4,23$ ,  $\log P = 8,04$ ) membatasi ketersediaan hayati lokal dalam strata kulit dan folikel rambut. Meskipun adapalen diketahui memiliki kepatuhan pasien yang lebih tinggi daripada retinoid generasi pertama, beberapa efek samping topikal seperti eritema, kekeringan, dan penskalaan telah dilaporkan dengan formulasi komersialnya. Enkapsulasi retinoid dengan nano / mikropartikel dalam formulasi bebas alkohol telah disarankan sebagai salah satu cara untuk menghindari efek samping topikal dan meningkatkan pengiriman folikel (Ramezanli et al., 2017).



Gambar 2.9 Struktur Kimia Adapalen

Dalam uji klinis, 0,1% gel adapalena telah terbukti efektif dalam indikasi ini dan sama efektifnya dengan gel tretinoin 0,025%, gel tretinoin 0,1%, krim tretinoin 0,05%, krim tretinoin 0,05%, dan gel tazarotene 0,1% setiap dua hari. Adapalena dapat digunakan sendiri dalam jerawat ringan atau dalam kombinasi dengan antimikroba pada jerawat inflamasi. Adapalena memiliki onset aksi yang cepat dan profil tolerabilitas yang sangat baik dibandingkan retinoid lainnya. Atribut ini berpotensi meningkatkan kepatuhan pasien, faktor penting dalam keberhasilan perawatan (Waugh et al., 2004).

### II.9 Precirol® ATO5 (*Glyceryl Palmitostearate*)



Gambar 2.10 Struktur kimia Precirol® ATO5

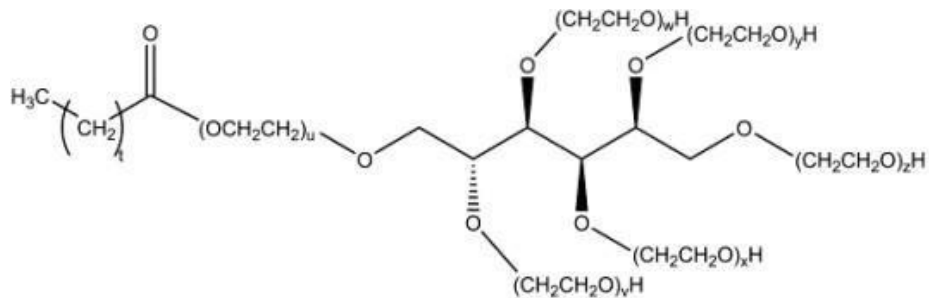
Precirol® ATO5 dengan nama kimia *Glyceryl Palmitostearate* ( $C_{37}H_{76}O_7$ ) merupakan suatu matriks yang bersifat lipofilik dengan titik leleh 53-60°C. *Glyceryl Palmitostearate* memiliki rantai alkohol berlemak yang panjang dengan bilangan asam kurang dari 6 mg KOH/g, bilangan saponifikasi pada kisaran 175-195 mg KOH/g, serta bilangan iodin kurang dari 3 g  $I_2/100$  g. Precirol® ATO5 larut dalam kloroform dan diklorometana namun praktis tidak larut dalam etanol (95%), minyak mineral, dan air (Amstrong, 2009).

Polimorfisme Precirol® ATO5 dapat dipengaruhi oleh suhu, apabila dibandingkan antara materi yang murni, setelah proses peleburan dan dipadatkan kembali, serta pasca penyimpanan yang dilakukan pada suhu 40°C terdapat perbedaan pada titik lelehnya. Hal ini menjelaskan bahwa stabilitas sistem yang mengandung Precirol® ATO5 perlu diperhatikan dari komponen penstabil yang ditambahkan (Hamdani *et al.*, 2003).

### II.10 Apifil® CG (*PEG-8 Beeswax*)

*PEG-8 beeswax* merupakan nama kimia dari Apifil® CG. Sifat dari Apifil® CG yaitu non-ionik, *self-emulsifying* dengan nilai HLB butuh 9,4 dan titik leleh antara 59 – 70°C. Apifil® CG larut dalam kloroform, eter, minyak tetap, minyak atsiri, dan karbon disulfida hangat;

sedikit larut dalam etanol (95%); praktis tidak larut dalam air. Fungsi utama Apifil® CG dalam formulasi topikal adalah digunakan pada konsentrasi 5 – 20% yaitu sebagai bahan tambahan untuk pengemulsi karena memungkinkan air untuk dimasukkan ke dalam emulsi air dalam minyak.



Gambar 2.11 Struktur kimia PEG-8 *Beeswax* (Apifil® CG) (The 2015 Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2015)

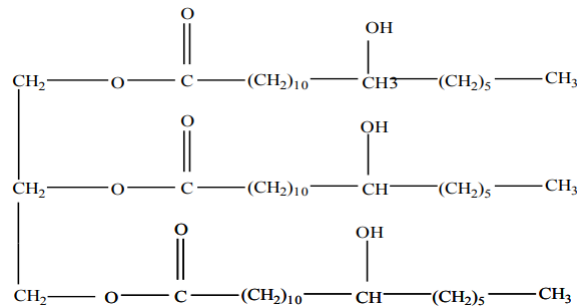
Pada penelitian Lasoń *et al.*, (2018), menyebutkan bahwa penggunaan lipid padat Apifil dalam penelitiannya menunjukkan lipid padat terbaik untuk forskolin adalah kombinasi lipid padat Apifil® dan lipid cair labrafac® dibandingkan dengan lipid padat Cutina®, Compritol® 888 ATO, dan Carnau-ba wax. Apifil memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan lipid padat lain hal ini dapat disebabkan oleh titik leleh Apifil yang rendah yang menunjukkan bentuk amorf sehingga dapat menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil. Dalam penelitian Ammar *et al.*, (2016), mereka membandingkan antara lipid padat Apifil dengan lipid padat Gleol. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa lipid padat yang terbaik adalah Apifil pada konsentrasi 7%, dengan ukuran partikel 50.49 dan Gleol 94.13, untuk nilai zeta potensial apifil -25 dan Gleol -37 dan untuk nilai indeks polidispersitas (PI) Apifil lebih tinggi daripada gleol yaitu 0.17 dan Gleol 0.13 (Ammar *et al.*, 2016).

### II.11 Plantacare® (*Lauryl Glucoside*)

Plantacare® (*Lauryl Glucoside*) mempunyai bentuk berupa cairan kental berwarna putih dan praktis tidak berbau. Plantacare® termasuk surfaktan nonionik dengan kapasitas berbusa baik dan kompatibilitas dermatologis yang baik. Oleh karena itu cocok untuk digunakan sebagai surfaktan dasar atau co-surfaktan dalam pembuatan sediaan kosmetik. Memiliki kelarutan lebih baik dalam air yaitu pada suhu 75°C dan berat molekul yang lebih rendah dibandingkan dengan surfaktan lainnya, hal tersebut dapat mengakibatkan difusi yang lebih cepat ke permukaan (Kovačević *et al.*, 2020). Surfaktan merupakan bahan penting yang dapat mempengaruhi

reologi atau viskositas suatu sediaan, laury glucoside (Plantacare®) dipilih karena memiliki ekor hidrofobik yang relatif panjang sehingga sering digunakan dalam formulasi *solid lipid nanopartikel* (SLN) (Rütering et al., 2018).

## II.12 Cremophore RH 40® (PEG-40 Hydrogenated Castor Oil)



Gambar 2.12 : Struktur kimia Cremophore RH 40®  
(I. Shah, 2011)

Cremophore RH 40® merupakan polioksietilen derivat *castor oil* yang mengandung 70% komponen yang bersifat hidrofobik dengan HLB 14-16. Nama lain dari cremophore RH 40® yaitu PEG 40 *Hydrogenated castor oil*, *polyoxyethylene 40 castor oil*. Cremophore RH 40® ini berwarna putih, berbentuk pasta setengah padat pada suhu 20°C. Larut dalam air, etanol dan kloroform. Surfaktan ini mengandung ester asam lemak gliserol polietilen glikol dan ester asam lemak polietilen glikol yang dapat meningkatkan kelarutan (I. Shah, 2011). Pengurangan dalam ukuran partikel selama produksi SLN menyebabkan peningkatan gaya tarik antara partikel, yang meningkatkan tegangan permukaan pada antarmuka sehingga menyebabkan ketidakstabilan fisik. Penggabungan Cremophore RH40 sebagai surfaktan dalam formulasi memberikan kekuatan tolakan antara nanopartikel dan menurunkan tegangan antarmuka yang ditunjukkan dengan nilai zeta potensial yang baik (Aljaeid & Hosny, 2016).

### BAB III METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan sediaan SLN Adapalen, dimana membandingkan empat formula sediaan SLN dengan basis lipid padat yang berbeda yaitu *Glyceryl Palmitostearate* (Precirol® ATO5) dan PEG-8 beeswax (Apifil® CG) dimana masing-masing formula menggunakan surfaktan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®) dan *40-Hydrogenated Castor Oil* (Cremophore®). Tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah penyiapan dan pengumpulan bahan, uji kelarutan lipid, uji kelarutan surfaktan, formulasi dan pembuatan SLN Adapalen, karakterisasi SLN Adapalen, dan evaluasi gel SLN Adapalen.

Tahap pertama yang dilakukan yaitu pengumpulan bahan baku meliputi bahan aktif dan bahan tambahan. Bahan aktif yang digunakan adalah Adapalen, serta bahan tambahan berupa lipid padat yaitu *Glyceryl Palmitostearate* dan PEG-8 beeswax dan surfaktan *Lauryl Glucoside* (Plantacare®) dan *40-Hydrogenated Castor Oil* (Chemophore®). Hal yang perlu diperhatikan dalam tahapan ini adalah kemurnian bahan aktif dimana dengan memahami sifat dan karakterisasi baik secara fisik maupun kimia yang dapat dilihat dari *Certificate of Analysis* (COA), serta memperhatikan bahan tambahan untuk formula dan dapat dilihat di *Handbook of Pharmaceutical Excipient* (HOPE).

Selanjutnya dilakukan skrining lipid padat dan bahan aktif meliputi uji kelarutan dan uji solidifikasi dengan penambahan Adapalen kedalam lipid padat yang dileburkan pada suhu 70°C. Lipid yang digunakan merupakan lipid yang mampu melarutkan BAF sehingga dapat menghasilkan sifat transparan dan tidak ada pemisahan. Kemudian di diamkan pada suhu ruang (25°C).

Lalu uji kelarutan surfaktan terhadap kelarutan BAF. Surfaktan yang digunakan yaitu *Lauryl Glucoside* dan PEG-40 *Hydrogenated Castor Oil* dimana surfaktan tidak boleh melarutkan bahan aktif.

Tahapan selanjutnya dilakukan pembuatan SLN dengan durasi, suhu, serta amplitudo sonikasi *probe*. Penentuan konsentrasi lipid padat dan surfaktan SLN Adapalen dilakukan dengan menggunakan *Design Expert*. Formula dapat dikatakan baik jika dihasilkan formula SLN yang berwarna putih susu, tidak mengalami perubahan warna, tidak terjadi pemisahan fase dan memiliki konsistensi yang baik atau encer yang didapat dari pengujian sifat fisik SLN Adapalen. Selanjutnya dilakukan karakterisasi yang meliputi ukuran partikel, indeks

polidispersitas, zeta potensial, dan efisiensi penjerapan. Setelah itu formula SLN Adapalen yang memiliki ukuran partikel terkecil dibuat dalam sediaan gel dan dilakukan evaluasi gel SLN Adapalen meliputi evaluasi fisika berupa uji pH dan viskositas serta evaluasi kimia berupa penetapan kadar gel. Selanjutnya, dilakukan pengolahan data secara statistik menggunakan SPSS ver.20 dengan metode *One Way ANOVA*.